

学校编码: 10384

学号: 200433002

分类号\_\_密级\_\_

UDC\_\_

厦门大学

硕 士 学 位 论 文

超临界流体抗溶剂-雾化技术制备 PEG 和 BSA 微粒

Micronization of PEG and BSA Using Supercritical  
Antisolvent-Atomization (SAS-A)

赵磊

指导教师姓名: 李军 副教授

专 业 名 称: 化 学 工 程

论文提交日期: 2007 年 6 月

论文答辩时间: 2007 年 6 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: \_\_

评阅人: \_\_

2007 年 6 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1. 保密（ ），在年解密后适用本授权书。
2. 不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名：                      日期：        年        月        日

导师签名：                      日期：        年        月        日

## 摘 要

与传统的微粒制备方法（如机械粉碎与研磨、溶液结晶、化学反应等）相比，超临界流体微粒化技术具有产品纯度高、几何形状均一、粒径分布窄、制造工艺简单、操作适中等许多优点，尤其对热敏感、结构不稳定和具有生物活性的物系的处理具有明显优势。超临界流体抗溶剂-雾化SAS-A（Supercritical Anti-Solvent Atomization, SAS-A）技术以PGSS和SEDS技术为基础，综合了PGSS和SEDS的优点，适合于处理含水体系。本文介绍一套自行设计及搭建的SAS-A实验装置，以该技术研究制备高分子、蛋白质微粒，以及它们的复合微粒；探讨压力、溶液流量和溶液浓度等工艺参数对形成的微粒粒径、粒径分布及蛋白质活性的影响；计算实验涉及体系的高压相平衡，为该技术的进一步开发提供理论指导。

本文首先研究了实验体系所涉及的二元和三元系统的高压相行为。用PR状态方程对CO<sub>2</sub>+丙酮体系的高压汽液平衡进行计算，取得较好的效果。对CO<sub>2</sub>+乙醇，CO<sub>2</sub>+水，乙醇+水三个二元体系的高压汽液平衡计算也取得了满意的效果。对CO<sub>2</sub>+乙醇+水三元体系高压汽液平衡数据进行了预测，所得结果基本上与实验值相符。因此，可以运用这些计算方法确定SAS-A技术过程中体系所处的状态，从而和所制备的微粒联系起来。

用SAS-A工艺分别以N<sub>2</sub>和CO<sub>2</sub>从PEG6000 的丙酮溶液中成功制备了PEG微粒。结果表明，所制备的微粒形态基本为球形，并且粒径分布可以方便地控制在 1-5μm之间。在N<sub>2</sub>系统中，PEG微粒随预膨胀压力增大而减少，粒径分布变窄；低PEG/丙酮溶液流量下制备的微粒粒径分布较窄；高PEG溶液浓度所制备的微粒粒径要比低溶液浓度下明显大，粒径分布也宽；在研究范围内，喷嘴尺寸对微粒粒径影响不大。在CO<sub>2</sub>系统中，增大预膨胀压力会造成不规则微粒增多，低流量和低浓度更有利于制备更小的微粒。N<sub>2</sub>系统制备的微粒的形态和大小对操作条件不敏感，因此，更适合制备PEG微粒。以CO<sub>2</sub>作为超临界流体，探讨了SAS-A技术从PEG6000 的乙醇/水溶液中制备PEG微粒，并研究控制喷嘴前后压力不同（即控制喷嘴前压力 $P_1$ 和喷嘴后压力 $P_2$ ）对实验结果的影响。喷嘴前后压力差降低会造成雾化效果不好；固定 $P_1$ ，升高 $P_2$ 造成抗溶剂效果增大；当 $P_1$ 接近乙醇/CO<sub>2</sub>混合物的临界点压力， $P_2$ 为大气压时具有最好的雾化效果。

以SAS-A工艺用CO<sub>2</sub>成功地从BSA/乙醇/水溶液中制备了BSA微粒。研究各种操作参数对微粒形态、平均粒径和蛋白质活性的影响。结果表明，在各种操作条件下制

备的BSA产品均为球形微粒，且粒径均在  $3\mu\text{m}$  以下。通过改变操作条件可以有效地控制微粒的形态和大小：增大压力使得粒径变小，粒径分布变窄；降低溶液流量会使微粒变小，粒径分布变窄；增高BSA浓度会明显增大微粒粒径，粒径分布也随之变宽；乙醇浓度对微粒的影响不大。在所有操作条件下获得的BSA微粒的活性损失在 0-25% 之间。溶液流量和乙醇浓度是影响BSA活性的主要因素，流量越小或乙醇浓度越高，BSA活性损失越大。

用 SAS-A 技术研究制备不同 PEG/BSA 进料配比下的高分子和蛋白质复合微粒。结果表明，不同进料配比下的微粒大部分为球形；但从产品的溶出度来看，低 BSA 含量情况下的控释效果较好，说明采用 PEG 可以对 BSA 进行包裹并获得控释效果。

关键词：超临界流体；微粒化；牛血清白蛋白；聚乙二醇；复合微粒

## Abstract

Microparticles with narrow particle size distributions are widely used in many fields, such as biochemistry, materials, pharmaceuticals, cosmetics, etc., due to their excellent chemical properties and physical effects. As a result, the generation of microparticles has been the focus of numerous research projects in the past decade. Supercritical fluid assisted technologies allow the generation of particles that are difficult or even impossible to be achieved by classical methods such as milling, crystallization, spray drying or chemical reaction, particularly for substances with thermal sensitivity, structure instability or bioactivity. In this thesis, a supercritical antisolvent-atomization (SAS-A) apparatus was established for micronization of polymer, protein, and their microcomposites from organic or aqueous solutions. The SAS-A process combined the advantages of PGSS<sup>TM</sup> and the SEDS<sup>TM</sup> process, could vary two operating pressures to control particle size and morphology.

Prior to the micronization of the studied systems, the vapor-liquid equilibrium (VLE) of the binary CO<sub>2</sub>/acetone, CO<sub>2</sub>/ethanol, CO<sub>2</sub>/water, and water/ethanol systems, and the ternary CO<sub>2</sub>/ethanol/water system were investigated by the Peng-Robinson equations of state (PR-EoS) under various temperature and pressure in order to provide theoretical points for directing the micronization process. The studies showed that the PR-EoS was suitable for describing the VLE of the mentioned systems, and therefore will be used for discussing the states of the processing fluids in the SAS-A process.

The SAS-A process was applied to the generation of polyethylene glycol 6000 (PEG) microparticles by using high pressure CO<sub>2</sub> or N<sub>2</sub> from PEG/acetone solutions under the downstream pressure of 0.1MPa and other operating conditions. The effects of the nozzle size, pre-expansion pressure, PEG/acetone solution flow rate and PEG concentration in acetone on the particle morphology and particle size were investigated at 50°C. Results showed that the N<sub>2</sub>-assisted process could produce spherical particles with mean sizes of 1-5μm, while the CO<sub>2</sub>-assisted process produced spherical, irregular, or agglomerated particles. No obvious difference could be found in acetone residue, crystallinity and melting point of the PEG particles obtained from the two processes. What more, using the same apparatus, PEG microparticles were successfully generated by using ethanol/water instead of acetone. Through changing the operating pressure, the process was possible to switch between atomization or anti-solvent precipitation, and spheres, crystals or both were

obtained. A low value of the pressure before the nozzle (such as of 8 MPa that is close to the critical pressure of the binary ethanol/CO<sub>2</sub> mixture), and a low value of the pressure after the nozzle (such as atmospheric pressure) were suggested to obtain desired particles.

The SAS-A process was employed to produce bovine serum albumin (BSA) protein particles from ethanol/water solutions at 50°C. The effect of the operating pressure, the flow-rate of the protein/ethanol/water feed, the protein concentration, and the ethanol content in the ethanol/water, on the morphology, size and bioactivity of the produced BSA particles was evaluated. The formed primary particles were spherical and discrete with sizes of 0.1-3 µm; the statistical number- average particle size was 0.4-1.1µm. The loss of the activity of the BSA powders varied between 0 to 25% of the original BSA materials depending on the processing conditions, in particular, on the flow-rate of the protein/ethanol/water solution and the ethanol content in the solution. At mild operating pressure of 8MPa, relatively low temperature of 50°C, relatively high solution flow rate about 3-5mL/min, protein concentration about 20-30mg/mL, and the ethanol fraction less than 25% in mass, it was possible to produce BSA microparticles with almost no loss of its bioactivity by the SAS-A process.

As a continuation, BSA/PEG composite microparticles were investigated by using the SAS-A process. The effects of the BSA to PEG mass ratio on the particle morphology and the release profiles of BSA of the produced composites were examined. Results showed that BSA was encapsulated by PEG successfully, but the encapsulation efficiency should be improved further.

**Keywords:** supercritical fluids; micronization; BSA; PEG; composite

# 目 录

第一章 文献综述.....	1
1.1 超临界流体简介.....	1
1.2 超临界流体技术制备超细微粒.....	3
1.3 超临界流体抗溶剂技术.....	5
1.4 文献分析.....	11
1.5 本论文立意和研究内容.....	11
第二章 高压汽液相平衡计算.....	13
2.1 引言.....	13
2.2 CO <sub>2</sub> /丙酮 二元体系相平衡.....	13
2.3 CO <sub>2</sub> /乙醇/水 三元体系相平衡计算.....	19
2.4 干燥过程模拟.....	24
2.5 小结.....	27
第三章 SAS-A 技术制备 PEG 微粒.....	28
3.1 引言.....	28
3.2 聚乙二醇.....	28
3.3 实验部分.....	29
3.4 实验结果与讨论.....	31
3.5 PEG/乙醇/水 体系.....	41
3.6 小结.....	42
第四章 SAS-A 技术制备 BSA 微粒.....	44
4.1 引言.....	44
4.2 BSA 简介.....	45
4.3 实验部分.....	49
4.4 结果与讨论.....	50



4.5 小结.....	58
第五章 SAS-A 技术制备 BSA/PEG 复合微粒.....	59
5.1 引言.....	59
5.2 实验部分.....	60
5.3 结果与讨论.....	60
5.4 小结.....	62
第六章 结论与建议.....	63
参考文献.....	65
附录一 微粒收集器设计图纸.....	73
附录二 BSA 微粒电镜图片.....	74
致谢.....	76

## Contents

<b>Chapter 1 Introduction.....</b>	<b>1</b>
1.1 Supercritical Fluids.....	1
1.2 Fine Particles by Supercritical Fluids.....	3
1.3 Supercritical Anti-Solvent Process.....	5
1.4 Literature Analysis.....	11
1.5 Research Objective and Contents.....	11
<b>Chapter 2 Vapor-Liquid Equilibrium Calculation.....</b>	<b>13</b>
2.1 Introduction.....	13
2.2 VLE of the Binary CO <sub>2</sub> +Acetone System.....	13
2.3 VLE of the Ternary CO <sub>2</sub> +Ethanol+Water System.....	19
2.4 Prediction of the Drying process.....	24
2.5 Conclusion.....	27
<b>Chapter 3 Using the SAS-A to Process PEG.....</b>	<b>28</b>
3.1 Introduction.....	28
3.2 Polyethylene Glycol.....	28
3.3 Experimental.....	29
3.4 Results and Discussions.....	31
3.5 PEG/Ethanol/Water System.....	41
3.6 Conclusion.....	42
<b>Chapter 4 Using the SAS-A to Process BSA.....</b>	<b>44</b>
4.1 Introduction.....	44
4.2 Bovine Serum Albumin.....	45
4.3 Experimental.....	49
4.4 Results and Discussions.....	50
4.5 Conclusion.....	58
<b>Chapter 5 Composite Microparticles.....</b>	<b>59</b>

<b>5.1 Introduction.....</b>	<b>59</b>
<b>5.2 Experimental.....</b>	<b>60</b>
<b>5.3 Results and Discussions.....</b>	<b>60</b>
<b>5.4 Conclusion.....</b>	<b>62</b>
<b>Chapter 6 Conclusions.....</b>	<b>63</b>
<b>References.....</b>	<b>65</b>
<b>Appendix 1 Precipitator Design.....</b>	<b>73</b>
<b>Appendix 2 SEM of BSA.....</b>	<b>74</b>
<b>Acknowledgement.....</b>	<b>76</b>

## 第一章 文献综述

本章概述了有关超临界流体的基本常识以及超临界流体技术,介绍超临界流体抗溶剂(SAS)技术在制备超细微粒和处理蛋白质方面的研究进展和应用。对基于SAS技术发展起来的各种方法进行阐述,重点介绍了SEDS技术和最新提出来的SAS-A技术。最后对文献进行分析并提出本论文的研究内容。

### 1.1 超临界流体简介

从超临界现象被发现距今已逾百年,人们对这方面的关注和研究也是越来越热<sup>[1]</sup>。在近几十年里,超临界流体技术得到了长足的发展,人们对超临界流体的性质和各方面的应用进行了大量研究,并不断取得新的进展,一些技术已经得到了广泛的应用<sup>[2]</sup>。

图1-1是纯流体的典型压力—温度图。图中线L1表示气—固平衡的升华曲线,线L2表示气—液平衡的饱和液体蒸气压曲线,线L3表示液—固平衡的熔融曲线点,T是三相点。将纯物质沿气—液饱和线升温,当到达图中点C时,气—液的分界面消失,称之为临界点。与该点相对应的温度和压力分别称为临界温度 $T_c$ 和临界压力 $P_c$ 。图中高于 $T_c$ 、 $P_c$ 的区域属于超临界流体区,处于该区域的流体称之为超临界流体(supercritical fluid, SCF)<sup>[3]</sup>。

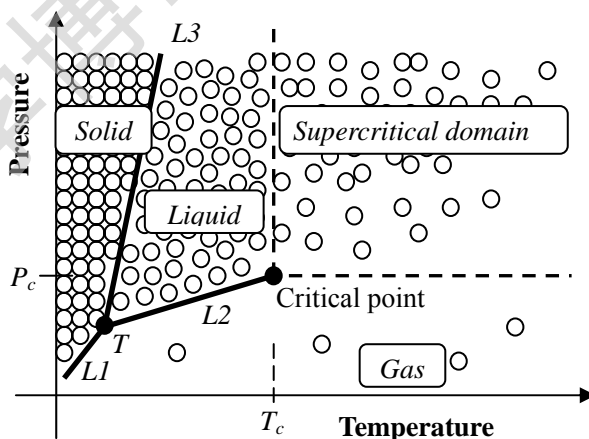


Figure 1-1. Schematic representation of a pure fluid in the  $P$ - $T$  phase diagram<sup>[4]</sup>.

#### 1.1.1 超临界流体性质

表1-1列出了气体、液体和超临界流体的一些性质,从表中我们可以看出,超临界流体兼有液体和气体的双重特性,扩散系数大、黏度小、渗透性好。此外,超临界流体还具有其它许多特殊的性质如:具有很强的溶解低挥发物质的能力、表面张力为

零、其物理化学性质随温度和压力变化特别敏感等<sup>[1]</sup>。因此与传统的分离方法相比，采用超临界流体可以更快地完成传质，达到平衡，促进高效分离过程的实现。

Table 1-1. Properties of gas, liquid and supercritical fluid<sup>[5]</sup>.

Fluid state	Density, g/cm <sup>3</sup>	Viscosity, g/(cm·s)	Diffusion coefficient, cm <sup>2</sup> /s
Gas	(0.6-2)×10 <sup>-3</sup>	(1-3)×10 <sup>-4</sup>	0.1-0.4
SCF	0.2-0.9	(1-9)×10 <sup>-4</sup>	(2-7)×10 <sup>-4</sup>
Liquid	0.6-1.6	(0.2-3)×10 <sup>-2</sup>	(0.2-2)×10 <sup>-5</sup>

表 1-2 列出了一些常用超临界流体的临界温度、临界压力和临界密度。可作为超临界流体的物质很多，如二氧化碳、一氧化氮、水、乙烷、庚烷、氨等。其中二氧化碳的临界温度 ( $T_c=31.3^{\circ}\text{C}$ ) 接近室温，临界压力 ( $P_c=7.37\text{MPa}$ ) 也不高，它具有超临界流体的一般性质，并且具有无色、无毒、无味、不易燃、化学性质不活泼、价格便宜、易制成高纯度气体等优点，所以在实践中应用最多。

Table 1-2. Critical constants of some substances<sup>[3]</sup>.

Substance	Formula	$T_c$ , MPa	$P_c$ , °C	$\rho_c$ , g/cm <sup>3</sup>
Carbon dioxide	CO <sub>2</sub>	7.38	31.3	0.448
Water	H <sub>2</sub> O	22.05	374.2	0.315
Ammonia	NH <sub>3</sub>	11.40	132.4	0.235
Ethane	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	4.87	32.2	0.203
Ethane	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	5.04	9.2	0.200
Propane	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	4.25	96.6	0.217

$P_c$ : critical pressure;  $T_c$ : critical temperature;  $\rho_c$ : critical density.

### 1.1.2 超临界流体技术

以超临界流体为基础的技术称为超临界流体技术。超临界流体技术目前包括：超临界流体萃取、超临界流体干燥、超临界流体染色、超临界流体制备超细微粒、超临界色谱等。超临界流体技术在近十几年里广泛的应用于各行各业中：在食品工业中利用超临界流体技术对天然产物的提取、有害成分的脱除、脂类的分离与提纯、超临界消毒技术等；在化学工业中用于超细微粒的制备、超临界流体干燥、均相和非均相反

应、高聚物的溶胀和扩散、超临界流体聚合反应等；在生物工程中用于酶催化反应、抗生素溶剂脱除、蛋白质分离和纯化、超临界灭菌等；在环境保护中采用超临界水氧化技术处理固体废料及有害物质的脱除；在医药行业中用于中药有效成分的提取、吸入性药物的制备、控制释放型药物的制备等；此外，超临界流体技术还广泛的应用于能源、材料、冶金等领域，特别是纳米材方面的应用方兴未艾。

## 1.2 超临界流体技术制备超细微粒

超细微粒材料由于有特殊的物理化学性质，在材料、化工、轻工、冶金、电子、医学、生物等领域有着重要的应用价值，并已经得到广泛应用<sup>[1]</sup>，因此超细微粒材料的制备是当前研究的一个热点，是近十几年来国内外正在积极研究、开发的一项新技术；与传统的微粒形成方法如机械粉碎与研磨、溶液结晶、化学反应等相比，这种方法具有产品纯度高、几何形状均一、粒径分布窄、制造工艺简单、操作适中等许多优点，尤其对热敏感、结构不稳定和具有生物活性的物系的处理具有明显优势<sup>[6]</sup>。

在这方面研究最多、应用最广泛的技术大致分为三类：

- (1) 超临界溶液快速膨胀（Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS）；
- (2) 超临界流体抗溶剂技术（Supercritical fluid Anti-Solvent, SAS）；
- (3) 气体饱和溶液微粒形成技术（Particles from Gas-Saturated Solutions or Suspensions, PGSS）。

下面分别介绍超临界溶液快速膨胀过程（RESS）和气体饱和溶液微粒形成技术（PGSS）的原理，方法及应用。由于超临界流体抗溶剂过程（SAS）是本文的主要内容，所以单独列一节重点阐述。

### 1.2.1 超临界溶液快速膨胀技术

RESS主要是利用超临界流体的性质对温度和压力变化十分敏感这一特性，改变温度和压力可以显著的改变超临界流体的溶剂化能力。超临界流体在RESS过程中作为溶剂使用，其基本原理为：先将溶质溶解于一定温度和压力的超临界流体中，然后是超临界溶液在非常短的时间（ $10^{-8}$ - $10^{-5}$ s）内通过一个特制的喷嘴（25-80 $\mu$ m）进行减压膨胀，并形成一个以音速传递的机械扰动。由于在很短的时间内溶液达到高度过饱和状态，过饱和度可达  $10^5$ - $10^8$ ，使溶质在瞬间形成大量的晶核，并在较短的时间内完成晶核的生长，从而生成大量微小的、粒度分布均匀的超细微粒<sup>[7]</sup>。

RESS的显著特点是快速推进的机械扰动和快速降压所产生的极高过饱和度，机械扰动和降压使得微粒粒度均一、粒径分布较窄，极高的过饱和度使得微粒粒径很小。RESS过程使用的超临界流体在常态下通常为气体，因而所获得的产品中溶剂的残留极少，它的结晶过程仅通过改变体系的压力而实现，无需添加其他物质，避免了其他杂质对产品的污染；不涉及大量有机溶剂的使用，减少了废水排放和溶剂回收所需要的能耗；超临界流体一般只需再压缩即可循环使用，大大简化了工艺流程；可获得粒度分布狭窄的晶体并且易于调整<sup>[8-10]</sup>。影响微粒形态和尺寸的主要因素有：原料的性质和组成、操作温度、压力降、喷嘴大小等，其中RESS过程的喷嘴是决定流体膨胀特性，并最终决定产物形态和质量的关键部件。

RESS操作容易，过程简单，是研究得较早的一项技术<sup>[7]</sup>。但在RESS过程中，溶质在超临界流体中要有一定的溶解度是制备微粒的必要条件，而这一点也限制了RESS的应用。因为在超临界流体（如CO<sub>2</sub>）中有理想的溶解度的物质是很少的。目前有人采用加入助溶剂的办法提高溶质在超临界流体中的溶解度，但产品中的溶剂残留也是一个问题。此外，采用RESS过程，超临界流体的消耗量比较大、成本高，这也是一个限制因素<sup>[2]</sup>。

### 1.2.2 气体饱和和溶液微粒形成技术

超临界流体（广义理解为气体）溶解入液体溶液中形成饱和溶液，溶有超临界流体的饱和溶液快速经过喷嘴，在短时间内减压，形成微粒，此即PGSS技术。根据通过喷嘴形成固体微粒的机理的不同（对应于不同的液体类型），PGSS分为两类<sup>[11]</sup>：一类是因为过冷度——即熔融结晶形成大量固体微粒的PGSS过程（PGSS with super-Cooling, PGSS-C）；一类是具有喷雾干燥机理的PGSS过程（PGSS with spray-Drying, PGSS-D）。因此，前者对应超临界流体饱和的熔融的脂类、高分子物质；后者对应超临界流体或压缩气体饱和的水或者有机溶液。在机理上，PGSS-C过程是因为超临界流体的溶胀的饱和溶液快速经过喷嘴，脂类或高分子物质在喷嘴特别是在喷嘴出口达到过冷状态，使得熔融溶质在瞬间形成大量晶核，并在短时间内完成晶核的生长，从而最终形成大量均一的微粒；PGSS-D过程是当超临界流体或压缩气体的饱和溶液（对一般水溶液的溶胀程度不高，但加入有机溶液，溶胀程度也可以很高<sup>[12]</sup>）快速经过喷嘴，产生雾化的过程，并用外加加热载体（如氮气或空气）将雾化液滴中液体快速蒸发，使雾化体系形成过饱和状态产生晶体，形成大量固体微粒。基于PGSS

技术而发展起来的其它方法还包括：CAN-BD (Carbon dioxide Nebulization with a Bubble-Dryer)、SAA (Supercritical-Assisted Atomization)、DELOS (Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution) 等<sup>[4]</sup>，基本原理都与PGSS相同，只是操作方式上有所不同，这里不再累述。

采用PGSS技术可以避免使用溶剂或少量使用有机溶剂，且超临界流体的消耗量相对RESS大大减少（相比于RESS技术，PGSS中CO<sub>2</sub>的消耗量小了大约 10<sup>3</sup>倍）。PGSS的过程简单而具有更加广泛的用途，多种物质（液滴、固体材料、液体溶液、悬浮液等）均能用PGSS处理。但PGSS过程影响因素比较复杂，具有超临界条件、多相变化、高速湍流和喷嘴微细结构等特点。其实验研究的过程规律和模型研究的参数影响还不是很清晰，并且影响微粒形态的因素很多而且相互牵制，对于不同体系表现不同的影响规律<sup>[12]</sup>。

### 1.3 超临界流体抗溶剂技术

当溶液溶解了一定的气体之后，就会发生溶胀，这是最早的关于气体抗溶剂的描述，特别是当溶液被气体有效的溶胀之后，对溶质就不再具有良好的溶解能力，造成溶质成核析出。早在 1954 年Francis等人<sup>[13]</sup>就对此有了清楚的定义。McHugh等人<sup>[14]</sup>最早采用气体抗溶剂技术成功地减低了近临界点附近高聚物溶液中的高聚物浓度。Gallagher等人<sup>[15]</sup>在 1989 年提出了超临界流体抗溶剂技术制备微粒。随后经过几十年的发展，以SAS技术为基础发展出来许多新过程，根据操作方式的不同，大致分为以下几种：

- (1) SAS-R，超临界流体抗溶剂重结晶 (Supercritical Anti-Solvent Recrystallization, SAS-R)，有时也称为气体抗溶剂技术 (Gas Anti-Solvent, GAS)；
- (2) ASSES，气凝胶溶剂萃取系统 (Aerosol Solvent Extraction System, ASSES)；
- (3) SEDS，超临界流体增强溶液扩散技术 (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluids, SEDS)；

#### 1.3.1 SAS-R 技术研究进展

图 1-2 为典型的 SAS 流程图。原料物质首先溶解到某种溶剂中，然后把超临界流体（或高压气体）注入到溶液中，造成有机溶剂的体积膨胀、内聚能密度降低，从而降低了有机溶剂对溶质的溶解能力，即抗溶剂结晶；随着抗溶剂作用的产生，溶质在溶液中达到过饱和析出，形成微粒；膨胀液体与常压下的液体相比，具有更高的扩散



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库